

Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma

Motzer RJ, Hutson T, Cella D i wsp.

N Engl J Med 2013; 369: 722–731

W badaniach III fazy wykazano wydłużenie czasu do progresji u chorych na rozlanego raka nerkowokomórkowego po zastosowaniu pazopanibu lub sunitynibu w porównaniu z placebo lub interferonem. W badaniu III fazy z losowym doborem chorych porównano skuteczność i bezpieczeństwo pazopanibu i sunitynibu w pierwszej linii leczenia.

Metody. 1110 chorych na rozlanego raka nerkowokomórkowego przydzielono losowo w stosunku 1:1 do ciągłego leczenia pazopanibem (800 mg dziennie; 557 chorych) lub sunitynibem w 6-tygodniowych cyklach (50 mg dziennie przez 4 tygodnie, następnie 2 tygodnie bez leczenia; 553 chorych). Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas do progresji ocenianej przez niezależną komisję; badanie miało moc pozwalającą wykazać nie gorszą skuteczność pazopanibu w porównaniu z sunitynibem. Wtórnymi punktami końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia, bezpieczeństwo oraz jakość życia.

Wyniki. Pazopanib nie był gorszy od sunitynibu w odniesieniu do czasu jaki upłynął do progresji (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny 1,05; 95% przedział ufności [CI] 0,90 do 1,22) osiągnął wcześniej określoną granicę *noninferiority* (górna granica 95% przedziału ufności < 1,25). Czas całkowitego przeżycia był podobny (współczynnik ryzyka zgonu wśród leczonych pazopanibem 0,91; 95% CI 0,76 do 1,08). Wśród leczonych sunitynibem, w porównaniu z otrzymującymi pazopanib, częściej występowało zmęczenie (63% w porównaniu z 55%), zespół rękostopa (50% w porównaniu z 29%) oraz małopłytkowość (78% w porównaniu z 41%); wśród leczonych pazopanibem częściej występowało podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej (60% w porównaniu z 43% wśród leczonych sunitynibem). Średnia różnica w jakości życia związanej ze zdrowiem w porównaniu z tą sprzed leczenia w 11 spośród 14 domen, szczególnie tych związanych ze zmęčeniem lub bólem w jamie ustnej, gardle, zespołem rękostopa podczas pierwszych 6 miesięcy była bardziej korzystna dla pazopanibu ($p < 0,05$ dla wszystkich 11 porównań).

Wnioski. Pazopanib i sunitynib miały podobną skuteczność, ale bezpieczeństwo i jakość życia były korzystniejsze dla pazopanibu.

Long-term survival of participants in the Prostate Cancer Prevention Trial

Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM i wsp.

N Engl J Med 2013; 369: 603–610

W badaniu *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT) finasteryd znamienne obniżał ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego, ale był związany ze zwiększonym ryzykiem choroby o wysokim stopniu złośliwości. Podczas 18 lat obserwacji oceniano udziały przeżyć wśród wszystkich uczestników badania oraz wśród wszystkich chorych na raka gruczołu krokowego.

Metody. Zebrano dane dotyczące występowania raka gruczołu krokowego wśród uczestników badania PCPT przez dodatkowy rok po opublikowaniu wyników w 2003 roku oraz przeszukano *Social Security Death Index* do 31 października 2011 roku w celu oceny przeżyć.

Wyniki. Wśród 18 880 mężczyzn poddanych randomizacji, raka gruczołu krokowego rozpoznano u 989 spośród 9423 (10,5%) w grupie otrzymującej finasteryd oraz u 1412 spośród 9 457 (14,9%) otrzymujących placebo (względne ryzyko w grupie otrzymującej finasteryd 0,70; 95% przedział ufności [CI] 0,65 do 0,76; $p < 0,001$). Spośród ocenianych mężczyzn 333 (3,5%) w grupie leczonej finasterydem i 286 (3,0%) w grupie placebo zachorowało na raka o wysokim stopniu złośliwości (7–10 w skali Gleasona; względne ryzyko 1,17; 95% CI 1,00 do 1,37; $p = 0,05$). Zmarło 2 538 mężczyzn w grupie leczonej finasterydem oraz 2 496 w grupie placebo, udziały 15-letnich przeżyć wyniosły odpowiednio 78,0% i 78,2%. Surowy współczynnik ryzyka zgonu w grupie leczonej finasterydem wyniósł 1,02 (95% CI 0,97 do 1,08; $p = 0,46$). Udziały 10-letnich przeżyć wyniosły odpowiednio 83,0% wśród leczonych finasterydem oraz 80,9% w grupie placebo wśród chorych na raka gruczołu krokowego o niskim stopniu złośliwości oraz odpowiednio 73,0% i 73,6%, wśród chorych na raka o wysokim stopniu złośliwości.

Wnioski. Finasteryd obniżył ryzyko raka gruczołu krokowego o około jedną trzecią. Rak gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości występował częściej w grupie leczonej finasterydem w porównaniu z placebo, ale po 18 latach obserwacji nie stwierdzono znamiennej różnicy pomiędzy grupami w udziałach całkowitych przeżyć lub przeżyć od rozpoznania raka gruczołu krokowego.

Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma

Wang ML, Rule S, Martin P i wsp.

N Engl J Med 2013; 369: 507–516

Kinaza tyrozynowa Brutona (BTK) jest mediatorem drogi przekazywania sygnału komórkowego poprzez receptor limfocytów B, wpływającym na patogenezę nowotworów wywodzących się z limfocytów B. W badaniu I fazy ibrutinib, inhibitor BTK, wykazał aktywność przeciwnowotworową w różnych typach chłoniaków nieziarniczych, w tym w chłoniaku z komórek płaszczu.

Metody. W badaniu II fazy oceniono doustny ibrutinib w dawce 560 mg dziennie u 111 chorych na nawrotowego lub opornego chłoniaka z komórek płaszczu. Chorych przydzielono do 2 grup w zależności od zastosowanego wcześniej leczenia: do grupy po przynajmniej 2 cyklach bortezomibu oraz do nieleczonych bortezomibem lub podanych mniej niż 2 cyklom tego leczenia. Głównym punktem końcowej oceny był udział odpowiedzi, a dodatkowymi — czas trwania odpowiedzi, czas do progresji, czas całkowitego przeżycia oraz bezpieczeństwo.

Wyniki. Mediana wieku wyniosła 68 lat, u 86% rozpoznano chłoniaka z komórek płaszczu średniego lub wysokiego ryzyka wg klinicznych czynników rokowniczych. Mediana wcześniejszych linii leczenia wyniosła 3. Najczęstszymi niepożądanymi działaniami leczenia były: biegunka o małym lub średnim nasileniu, zmęczenie i nudności. Hematologiczne działania niepożądane w stopniu ≥ 3 nie były częste i były to neutropenia (16% chorych), małopłytkowość (11%) i niedokrwistość (10%). Udział odpowiedzi wyniósł 68% (75 chorych), w tym 21% całkowitych i 47% częściowych; wcześniejsze leczenie bortezomibem nie miało wpływu na udział odpowiedzi. Po szacowanej medianie czasu obserwacji 15,3 miesiąca, szacowana mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 17,5 miesiąca (95% przedział ufności [CI] 15,8 nie osiągnięto), szacowana mediana czasu do progresji wyniosła 13,9 miesiąca (95% CI 7,0 nie osiągnięto), a mediana czasu całkowitego przeżycia nie została osiągnięta. Szacowany udział całkowitych przeżyć wyniósł 58% w czasie 18 miesięcy.

Wnioski. Ibrutinib wykazał długotrwałą skuteczność w leczeniu nawrotowego lub opornego raka z komórek płaszczu.

Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma

Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P i wsp.

N Engl J Med 2013; 369: 438–447

Standardem postępowania u chorych na tłęcego się szpiczaka mnogiego jest obserwacja do czasu wystąpienia objawów. Takie postępowania nie określa grupy wysokiego

ryzyka, która mogłaby odnieść korzyść z wcześniej rozpoczętego leczenia.

Metody. W badaniu klinicznym III fazy 119 chorych na tłęcego się szpiczaka mnogiego wysokiego ryzyka przydzielono losowo do leczenia lub obserwacji. Chorzy w grupie leczonej otrzymywali schemat indukcyjny (lenalidomid w dawce 25 mg dziennie w dniach 1–21 w połączeniu z deksametazonem w dawce 20 mg dziennie w dniach 1–4 oraz 12–15; dziewięć 4-tygodniowych cykli), a następnie leczenie podtrzymujące (lenalidomid w dawce 10 mg/d w dniach 1–21 w 28-dniowych cyklach przez 2 lata). Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas do objawowej progresji. Dodatkowymi punktami oceny był udział odpowiedzi, czas całkowitego przeżycia oraz bezpieczeństwo.

Wyniki. Po medianie obserwacji 40 miesięcy mediana czasu do progresji była znamienne dłuższa w grupie leczonej w porównaniu z obserwowaną (mediany nie osiągnięto w porównaniu z 21 miesiącami; współczynnik ryzyka progresji 0,18; 95% przedział ufności [CI], 0,09 do 0,32; $p < 0,001$). Udział 3-letnich przeżyć był również wyższy w grupie leczonej (94% w porównaniu z 80%; współczynnik ryzyka zgonu 0,31; 95% CI 0,10 do 0,91; $p = 0,03$). Udział odpowiedzi częściowych lub całkowitych wyniósł 79% w grupie leczonej w fazie indukcyjnej oraz 90% podczas leczenia podtrzymującego. Niepożądane działania występowały głównie w stopniu 2. lub niższym.

Wnioski. Wczesne leczenie chorych na tłęcego się szpiczaka wysokiego ryzyka wydłuża czas progresji do aktywnej choroby i wydłuża czas całkowitego przeżycia.

Alpha emitter Radium-223 and survival in metastatic prostate cancer

Parker C, Nilsson S, Heinrich D i wsp.

N Engl J Med 2013; 369: 213–223

Dwuchlorek radu 223 (*radium-223*), emitujący promieniowanie alfa, wybiórczo niszczy przerzuty do kości przy użyciu cząstek alfa. Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo radu 223 w porównaniu z placebo w połączeniu z najlepszym leczeniem objawowym u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

Metody. Do podwójnie ślepego badania III fazy z placebo w grupie kontrolnej przydzielono losowo w stosunku 2:1 chorych w liczbie 921, którzy otrzymali leczenie docetakselem, nie kwalifikowali się do niego lub odmówili, do 6 wstrzyknięć radu 223 (w dawce 50 kBq/kg masy ciała dożylnie co 4 tygodnie) lub placebo. Dodatkowo wszyscy chorzy otrzymywali najlepsze leczenie objawowe. Głównym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia, zaś głównymi dodatkowymi punktami — czas do pierwszych objawowych zdarzeń kosztnych oraz różne biochemiczne punkty końcowej oceny. W zaplanowanej wcześniej

analizie, przeprowadzonej w trakcie badania, po wystąpieniu 314 zgonów oceniono wpływ radu 223 na czas przeżycia w porównaniu z placebo. Kolejna analiza, po wystąpieniu 528 zgonów, została przeprowadzona przed *crossover* z grupy otrzymującej placebo do radu 223.

Wyniki. W zaplanowanej wcześniej analizie przeprowadzonej w trakcie badania po włączeniu 809 chorych rad 223 znamienne wydłużył czas całkowitego przeżycia w porównaniu z placebo (mediana 14,0 miesiący w porównaniu z 11,2 miesiąca; współczynnik ryzyka 0,70; 95% przedział ufności [CI] 0,55 do 0,88; test dwustronny $p = 0,002$). Kolejna analiza, obejmująca 921 chorych, potwierdziła wydłużenie przeżycia po zastosowaniu radu 223 (mediana 14,9 miesiąca w porównaniu z 11,3 miesiąca; współczynnik ryzyka 0,70; 95% CI 0,58 do 0,83; $p < 0,001$). Ocena wszystkich głównych dodatkowych punktów końcowej oceny wykazała korzyść z zastosowania radu 223 w porównaniu z placebo. Zastosowanie radu 223 wiązało się z niskim udziałem mielosupresji oraz mniejszą liczbą działań niepożądanych.

Wnioski. W badaniu przerwany po zaplanowanej wcześniej analizie, przeprowadzonej w trakcie badania, wykazano wydłużenie czasu całkowitego przeżycia po zastosowaniu radu 223.

Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death

Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD i wsp.
N Engl J Med 2013; 369: 245–254

W National Lung Screening Trial (NLST) badanie przesiewowe przy użyciu niskodawkowej tomografii komputerowej (*low-dose computed tomography* — LDCT) wiązało się z obniżeniem umieralności z powodu raka płuca o 20% wśród osób w wieku 55–74 lat z historią co najmniej 30 paczkołat palenia papierosów, u których minęło nie więcej niż 15 lat od czasu rzucenia nałogu. Nie jest jasne, czy korzyści i potencjalne szkody badania przesiewowego różnią się zależnie od ryzyka zachorowania na raka płuca.

Metody. Oceniono różnice w skuteczności, liczbę fałszywie dodatnich wyników oraz liczbę zgonów z powodu raka płuca, którym udało się zapobiec, wśród 26 604 uczestników NLST poddanych LDCT w porównaniu z 26 554 uczestnikami poddanymi rtg klatki piersiowej, zgodnie z kwintylem 5-letniego ryzyka zgonu z powodu raka płuca (zakres od 0,15 do 0,55% w grupie najniższego ryzyka [1. kwintyl] do więcej niż 2,00% w grupie najwyższego ryzyka [5. kwintyl]).

Wyniki. Liczba zgonów z powodu raka płuca, których udało się uniknąć, na 10 000 osobolat w grupie z LDCT w porównaniu z grupą poddaną rtg klatki piersiowej zwiększała się w zależności od kwintyla ryzyka (0,2 w 1. kwintylu, 3,5 w 2., 5,1 w 3., 11,0 w 4. i 12,0 w 5.; $p = 0,01$ dla trendu). Stwierdzono znamienne obniżenie trendów w liczbie osób z fałszywie

dodatnimi wynikami w stosunku do liczby zgonów z powodu raka płuca, których udało się uniknąć w związku z wykonaniem badania przesiewowego zależnie od kwintyli ryzyka, (1648 w 1. kwintylu, 181 w 2. kwintylu, 147 w 3. kwintylu, 64 w 4. kwintylu i 65 w 5. kwintylu). Wśród 60% uczestników z najwyższej grupy ryzyka zgonu z powodu raka płuca (kwintyle 3–5) uniknięto 88% zgonów z powodu raka po wykonaniu badań przesiewowych oraz stwierdzono 64% fałszywie dodatnich wyników. Wśród 20% uczestników z grupy najniższego ryzyka (kwintyl 1.) udało się uniknąć jedynie 1% zgonów z powodu raka płuca.

Wnioski. Badania przesiewowe z LDCT zapobiegły największej liczbie zgonów z powodu raka płuca wśród uczestników wysokiego ryzyka oraz bardzo niewielkiej liczbie zgonów w grupie najniższego ryzyka. Wyniki niniejszego badania potwierdzają konieczność uwzględniania stopnia ryzyka w kwalifikacji do badań przesiewowych.

Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma

Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK i wsp.
N Engl J Med 2013; 369: 122–133

Ipilimumab (przeciwciało przeciw antygenowi 4., związane mu z cytotoksycznymi limfocytami T [CTLA-4]) wydłuża czas całkowitego przeżycia chorych na czerniaka, a niwolumab (przeciwciało przeciw 1. receptorowi programowanej śmierci [PD-1]) wywoływał długotrwałe remisje guza w badaniu I fazy. Opierając się na różnych immunologicznych mechanizmach działania tych leków oraz obiecujących wynikach badań przedklinicznych, przeprowadzono badanie I fazy oceniające połączenie niwolumabu z ipilimumabem u chorych na zaawansowanego czerniaka.

Metody. Podawano dożylnie niwolumab i ipilimumab, 4 dawki co 3 tygodnie, a następnie wyłącznie niwolumab, 4 dawki co 3 tygodnie (schemat jednoczesny). Następnie leczenie skojarzone podawano co 12 tygodni do 8 dawek. W leczeniu sekwencyjnym chorzy wcześniej leczeni ipilimumabem otrzymywali niwolumab co 2 tygodnie do 48 dawek.

Wyniki. 53 chorych otrzymało skojarzone leczenie niwolumabem z ipilimumabem, a 33 — leczenie sekwencyjne. Udział obiektywnych odpowiedzi (wg zmodyfikowanych kryteriów WHO) wśród wszystkich chorych leczonych w sposób skojarzony wyniósł 40%. Dowody klinicznej aktywności (konwencjonalne, niepotwierdzone lub immunologiczne odpowiedzi bądź stabilizację choroby ≥ 24 tygodni) stwierdzono u 65% chorych. Maksymalne dawki wiązały się z akceptowalnym nasileniem niepożądanych działań (niwolumab w dawce 1 mg/kg masy ciała oraz ipilimumab w dawce 3 mg/kg); udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 53%, u wszystkich stwierdzono zmniejszenie guza o $\geq 80\%$. Udział niepożądanych działań związanych z leczeniem

3. lub 4. stopnia wyniósł 53% wśród leczonych w sposób skojarzony i był ilościowo podobny do wcześniejszych doświadczeń z leczenia jednym lekiem i zazwyczaj odwracalny. Spośród chorych leczonych sekwencyjnie udział działań niepożądanych związanych z leczeniem 3. lub 4. stopnia wyniósł 18%, udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 20%.

Wnioski. Skojarzone leczenie niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem miało akceptowalny profil toksyczności oraz wykazało kliniczną aktywność, która wydaje się różnić od wcześniej opublikowanych wyników powyższych leków stosowanych pojedynczo, z szybką i znaczącą regresją guza u znacznego odsetka chorych.

Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma

Hamid O, Robert C, Daud A i wsp.

N Engl J Med 2013; 369: 134–144

Receptor programowanej śmierci typu 1 (PD-1) jest negatywnym regulatorem efektorowych mechanizmów T-komórkowych, które ograniczają odpowiedź immunologiczną przeciw komórkom nowotworu. Oceniono skuteczność przeciwciała przeciw PD-1, lambrolizumabu (wcześniej znane jako MK-3475), u chorych na zaawansowanego czerniaka.

Metody. Podawano lambrolizumab dożylnie w dawce 10 mg/kg co 2 lub 3 tygodnie lub w dawce 2 mg/kg co 3 tygodnie u chorych na zaawansowanego czerniaka, zarówno u chorych wcześniej leczonych blokerem immunologicznego punktu kontrolnego, ipilimumabem, jak i wśród nieotrzymujących tego leczenia. Odpowiedź guza oceniano co 12 tygodni.

Wyniki. Leczono 135 chorych na zaawansowanego czerniaka. Najczęstszymi objawami niepożądanymi leczenia były: zmęczenie, wysypka, świąd, biegunka; większość objawów niepożądanych była w niskim stopniu nasilenia. Udział potwierdzonych odpowiedzi, ocenianych centralnie wg kryteriów *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), wersja 1.1 wyniósł 38% (95% przedział ufności [CI] 25 do 44), z największym udziałem potwierdzonych odpowiedzi wśród otrzymujących 10 mg/kg co 2 tygodnie (52%; 95% CI, 38 do 66). Udział odpowiedzi nie różnił się znamienne między chorymi, którzy otrzymywali ipilimumab, w porównaniu z chorymi, którzy go nie otrzymywali (udział potwierdzonych odpowiedzi 38% [95% CI 23 do 55] oraz 37% [95% CI, 26 do 49], odpowiednio). U większości chorych odpowiedzi trwały długo (mediana obserwacji 11 miesięcy wśród chorych z odpowiedzią na leczenie); 81% chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (42 spośród 52), wciąż otrzymywało leczenie w chwili analizy. Mediana czasu do progresji wśród 135 chorych była dłuższa niż 7 miesięcy.

Wnioski. U chorych na zaawansowanego czerniaka, w tym u chorych z progresją podczas leczenia ipilimumabem, le-

czenie lambrolizumabem wiązało się z wyższym udziałem trwałych odpowiedzi. Działania niepożądane były głównie 1. i 2. stopnia.

Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis

Skoetz N, Trelle S, Rancea M i wsp.

Lancet Oncol 2013; 14: 943–952

W leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego chłoniaka Hodgkina stosowane są różne strategie. Konstrukcja dotychczas przeprowadzonych badań nie pozwalała na ocenę różnicy w skuteczności leczenia mierzonej czasem całkowitego przeżycia pomiędzy dwoma najczęściej stosowanymi schematami chemioterapii: eskalowanym BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyclofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) oraz ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna). Aby ułatwić podejmowanie decyzji o sposobie leczenia i wybór najlepszego leczenia pierwszej linii w tej grupie chorych, przeprowadzono systematyczny przegląd literatury oraz metaanalizę.

Metody. Przeszukano bazy *Cochrane Library*, *Medline* oraz doniesienia zjazdowe w poszukiwaniu badań z losowym doбором chorych opublikowanych od stycznia 1980 do czerwca 2013 roku, oceniających czas całkowitego przeżycia chorych na zaawansowanego chłoniaka Hodgkina leczonych schematami: BEACOPP, eskalowany BEACOPP, modyfikacjami BEACOPP, ABVD, C(M)OPP (cyclofosfamid [mechloretemina], winkrystyna, prokarbazyna oraz prednizon), schematami hybrydowymi lub naprzemiennymi opartymi o ABVD (np. COPP/ABVD, MOPP/ABVD) lub Stanford V (doksorubicyna, winblastyna, mechloretemina, winkrystyna, bleomycyna, etopozyd, i prednizon) w połączeniu z radioterapią. Oceniono badania pod względem kryteriów włączenia oraz oceniono jakość uzyskanych danych. Następnie przeprowadzono analizę zgromadzonych danych z zastosowaniem bayesowskiego modelu efektów losowych, aby dokonać bezpośredniego porównania z pośrednim dowodem. Z opublikowanych krzywych przeżycia zrekonstruowano dane dotyczące przeżycia poszczególnych chorych i przeprowadzono standardową analizę regresji Poissona. Wyniki podano w odniesieniu do ABVD. Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia. Wśród 2055 prac znaleziono 75 doniesień na powyższy temat, w tym 14 spełniających kryteria badań, oceniających 11 różnych schematów leczenia u 9993 chorych, obejmujących 59 651 osobolat obserwacji. 1189 chorych zmarło, mediana czasu obserwacji wyniosła 5,9 lat (IQR 4,9–6,7). Metodologicznie analizowane badania nie wzbudzały zastrze-

żeń, a heterogenność między badaniami była do pominięcia ($\tau^2 = 0,01$). Czas całkowitego przeżycia był dłuższy w grupie chorych otrzymujących 6 cykli eskalowanego BEACOPP (HR 0,38, 95% *credibility interval* [CrI] 0,20–0,75). Zastosowanie eskalowanego BEACOPP pozwoliło poprawić udział 5-letnich przeżyć o 7% w porównaniu z leczonymi ABVD, udziały 5-letnich przeżyć wyniosły odpowiednio 95% i 88%. Rekonstrukcja indywidualnych danych chorych wykazała, że po 5 latach zastosowanie eskalowanego BEACOPP wiąże się z poprawą wyników o 10% (95% CI 3–15) w porównaniu ze schematem ABVD.

Wnioski. Zastosowanie 6 cykli eskalowanego BEACOPP znacząco poprawia czas całkowitego przeżycia w porównaniu z ABVD i innymi schematami leczenia, i w związku z tym powinno być zalecane jako standard u chorych, u których istnieje możliwość zastosowania właściwego leczenia wspomagającego.

Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial

Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P i wsp.

Lancet Oncol 2013; 14: 989–998

Nie jest jasne, jakie jest najlepsze leczenie hormonalne u chorych na zaawansowanego raka piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi, po menopauzie, z progresją podczas stosowania niesteroidowych inhibitorów aromatazy (NSAIs). Celem badania SoFEA była ocena podwójnej blokady hormonalnej: steroidowego antyestrogenu fulwestrantu w połączeniu z ciągłą blokadą estrogenów.

Metody. Do złożonego wieloośrodkowego badania III fazy z losowym doбором chorych przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii i Południowej Korei włączano chore na raka piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi (dodatni receptor estrogenowy [ER], dodatni receptor progesteronowy [PR] lub oba) po menopauzie z nawrotem lub progresją miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka piersi podczas leczenia NSAİ (podawanego jako leczenie uzupełniające przez co najmniej 12 miesięcy lub w pierwszej linii leczenia przez co najmniej 6 miesięcy). Kryterium włączenia była również prawidłowa czynność narządów wewnętrznych oraz stopień sprawności 0–2 wg WHO. Chore przydzielano losowo (1:1:1) do leczenia fulwestrantem (500 mg i.m. w dniu 1., 250 mg w dniach 15., 29., a następnie co 28 dni) w połączeniu z doustnym anastrozolem (1 mg dziennie), fulwestrantem z placebo (w miejsce anastrozolu) lub doustnym egzemestanem (25 mg). Randomizację prowadzono, stosując wytwarzane komputerowo bloki

permutacji. Stratyfikację prowadzono wg ośrodka oraz wcześniejszego stosowania NSAİ w leczeniu uzupełniającym oraz miejscowo zaawansowanej lub rozlanego choroby. Uczestnicy i badacze byli poinformowani o przydziale do grupy z fulwestrantem lub egzemestanem, ale „zaślepieni” odnośnie leczenia anastrozolem lub placebo. Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas do progresji (PFS). Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerami NCT00253422 (Wielka Brytania) i NCT00944918 (Południowa Korea).

Wyniki. Od 26 marca 2004 do 6 sierpnia 2010 roku 723 chorych przydzielono losowo do leczenia, w tym 243 do leczenia fulwestrantem z anastrozolem, 231 do leczenia fulwestrantem z placebo oraz 249 do leczenia egzemestanem. Mediana PFS wyniosła 4,4 miesiąca (95% CI 3,4–5,4) wśród chorych leczonych fulwestrantem w połączeniu z anastrozolem, 4,8 miesiąca (3,6–5,5) wśród leczonych fulwestrantem z placebo oraz 3,4 miesiąca (3,0–4,6) wśród leczonych egzemestanem. Nie stwierdzono różnic pomiędzy leczonymi fulwestrantem w połączeniu z anastrozolem a leczonymi fulwestrantem z placebo (współczynnik ryzyka 1,00, 95% CI 0,83–1,21; *log-rank* $p = 0,98$), podobnie jak pomiędzy leczonymi fulwestrantem z placebo a otrzymującymi egzemestanem (0,95, 0,79–1,14; *log-rank* $p = 0,56$). Wystąpiło 87 poważnych działań niepożądanych, w tym 36 wśród przydzielonych do leczenia fulwestrantem w połączeniu z anastrozolem, 22 wśród przydzielonych do leczenia fulwestrantem z placebo oraz 29 wśród przydzielonych do leczenia egzemestanem. Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia występowały rzadko, najczęściej były to bóle stawów (3 w grupie przydzielonej do leczenia fulwestrantem z anastrozolem; 7 — w grupie z fulwestrantem i placebo; 8 wśród przydzielonych do leczenia egzemestanem), zmęczenie (odpowiednio 3, 11 i 11), nudności i wymioty (odpowiednio 5, 2 i 8).

Wnioski. Po progresji w trakcie leczenia NSAİs u chorych na zaawansowanego raka piersi po menopauzie z dodatnimi receptorami hormonalnymi podwójna blokada hormonalna fulwestrantem w dawce 250 mg w połączeniu z blokadą estrogenów nie jest skuteczniejsza niż leczenie wyłącznie fulwestrantem lub egzemestanem.

Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial

Garassino MC, Martelli O, Brogini M i wsp.

Lancet Oncol 2013; 14: 981–988

Erlotinib posiada rejestrację w leczeniu wszystkich chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Jego skuteczność w leczeniu chorych bez mutacji *EGFR* w komórkach guza,

którzy stanowią większość chorych na raka płuca, jest jednak kontrowersyjna. Oceniono skuteczność erlotynibu w porównaniu ze standardową chemioterapią drugiej linii.

Metody. W 52 włoskich ośrodkach przeprowadzono badanie z randomizacją, do którego włączano chorych na rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca po leczeniu z zastosowaniem pochodnych platyny, bez mutacji *EGFR*, którą oceniano bezpośrednim sekwencjonowaniem. Chorych przydzielano losowo w stosunku 1:1 do leczenia doustnym erlotynibem w dawce 150 mg dziennie lub doustnym docetakselem w dawce 75 mg/m² co 21 dni lub 35 mg/m² w dniach 1., 8. i 15. co 28 dni. W trakcie randomizacji chorych stratyfikowano według ośrodka, stopnia zaawansowania, schematu chemioterapii pierwszej linii oraz stanu sprawności. Chorzy oraz lekarze prowadzący leczenie i oceniający jego wyniki znali wynik randomizacji, natomiast nie znały go osoby analizujące dane. Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia w analizie zgodnej z intencją leczenia.

Wyniki. Badanie genetyczne przeprowadzono u 540 chorych spośród 702 poddanych skринingowi. 222 chorych włączono do badania (110 przydzielono do leczenia docetakselem, a 112 erlotynibem). Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 8,2 miesiąca (95% CI 5,8–10,9) w grupie otrzymującej docetaksel i 5,4 miesiąca (4,5–6,8) wśród leczonych erlotynibem (skorygowany współczynnik ryzyka [HR] 0,73, 95% CI 0,53–1,00; $p = 0,05$). Czas wolny od progresji choroby (PFS) był znacząco dłuższy w grupie leczonej docetakselem niż erlotynibem: mediana PFS wyniosła 2,9 miesiąca (95% CI 2,4–3,8) dla docetakselu, natomiast 2,4 miesiąca (2,1–2,6) — dla erlotynibu (skorygowany współczynnik ryzyka HR 0,71, 95% CI 0,53–0,95; $p = 0,02$). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w 3–4 stopniu były: neutropenia (21 [20%] spośród 104 w grupie leczonej docetakselem, w grupie 107 chorych leczonych erlotynibem nie wystąpiła), zmiany skórne, które wystąpiły wyłącznie wśród leczonych erlotynibem (15 [14%]), oraz zmęczenie — wśród leczonych docetakselem i erlotynibem (odpowiednio 10 [10%] vs 6 [6%]).

Wnioski. Uzyskane wyniki wskazują, iż chemioterapia jest skuteczniejsza od erlotynibu w leczeniu drugiej linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca bez mutacji *EGFR*.

PARAMOUNT: final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer

Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M i wsp.
J Clin Oncol 2013; 31: 2895–2902

Cel. W badaniu III fazy PARAMOUNT leczenie podtrzymujące pemetrekselem obniżało ryzyko progresji choroby w po-

równaniu z placebo (współczynnik ryzyka [HR] 0,62; 95% CI 0,49 do 0,79; $p < 0,001$). Opublikowano dane dotyczące czasu całkowitego przeżycia (OS) oraz zaktualizowane dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia.

Chorzy i metody. 939 chorych na zaawansowanego niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) otrzymało 4 cykle pemetreksedu z cisplatyną w leczeniu indukcyjnym, następnie 539 chorych bez progresji choroby w stanie ogólnym 0–1 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* przydzielono losowo (2:1) do leczenia podtrzymującego pemetrekselem (500 mg/m² w dniu 1. 21-dniowego cyklu; $n = 359$) lub placebo ($n = 180$). Czas całkowitego przeżycia od randomizacji w obu grupach porównano testem *log-rank* ($\alpha = 0,0498$).

Wyniki. Średnia liczba cykli leczenia podtrzymującego wyniosła 7,9 (zakres 1 do 44) wśród otrzymujących pemetrekselem i 5,0 (zakres 1 do 38) wśród otrzymujących placebo. Po wystąpieniu 397 zgonów (odpowiednio w grupie z pemetrekselem — 71%; z placebo — 78%) oraz medianie czasu obserwacji żyjących chorych 24,3 miesiąca (95% CI 23,2 do 25,1 miesiąca) leczenie pemetrekselem wiązało się ze znaczącym obniżeniem ryzyka zgonu o 22% (HR 0,78; 95% CI 0,64 do 0,96; $p = 0,0195$; mediana OS: pemetrekselem 13,9 miesiąca; placebo 11,0 miesięcy). Wydłużenie czasu przeżycia wśród leczonych pemetrekselem stwierdzono we wszystkich podgrupach, w tym wśród chorych z całkowitą/częściową odpowiedzią ($n = 234$) OS HR 0,81; 95% CI 0,59 do 1,11 oraz wśród chorych ze stabilizacją nowotworu ($n = 285$) OS HR 0,76; 95% CI 0,57 do 1,01). Leczenie podtrzymujące było podobne: pemetrekselem 64%; placebo 72%. Nie stwierdzono nowych działań niepożądanych. Działania niepożądane 3 lub 4 stopnia: niedokrwistość, zmęczenie i neutropenia występowały znacząco częściej wśród leczonych pemetrekselem.

Wnioski. Leczenie podtrzymujące pemetrekselem było dobrze tolerowane i wiązało się z wydłużeniem OS w porównaniu z placebo, potwierdzając skuteczność takiego postępowania wśród chorych na niepłaskonabłonkowego zaawansowanego NSCLC w dobrym stanie ogólnym, u których nie wystąpiła progresja podczas indukcyjnego leczenia pemetrekselem z cisplatyną.

Opracowali:

Dr n. med. Anna Kowalczyk
Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska
Lek. med. Anna Wrona
Dr n. med. Krzysztof Konopa